

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年8月23日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/60362 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/4184, 31/4245, A61P 43/00, 29/00, C07D 403/10, 413/10 (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01069
- (22) 国際出願日: 2001年2月15日 (15.02.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-46828 2000年2月18日 (18.02.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池谷一晟 (IKEYA, Kazuaki) [JP/JP]; 〒636-0131 奈良県生駒郡斑鳩町服部2丁目10-8 Nara (JP). 北吉正人 (KITAYOSHI, Takahito) [JP/JP]; 〒565-0821 大阪府吹田市山田東4丁目41番5-911号 Osaka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TNF- α INHIBITORS

(54) 発明の名称: TNF- α 抑制剤

(57) Abstract: TNF- α inhibitors containing a heterocyclic compound having angiotensin II antagonism which are useful as preventives/remedies for inflammatory diseases, etc.

(57) 要約:

炎症性疾患などの予防・治療薬として有用なTNF- α 抑制剤として、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物を含有してなるTNF- α 抑制剤を提供する。

WO 01/60362 A1

BEST AVAILABLE COPY

明細書

TNF- α 抑制剤

5 技術分野

本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有し、炎症性疾患などの予防・治療剤として有用なTNF- α 抑制剤に関する。

10 背景技術

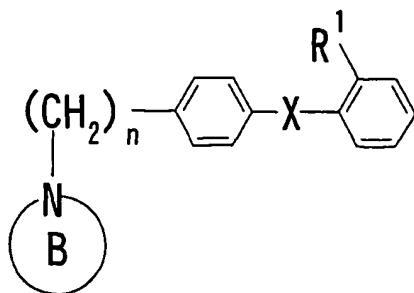
TNF（腫瘍壊死因子）- α は、各種疾患において重要な役割を果たしていると考えられている。例えば炎症性疾患である慢性関節リウマチにおいては、TNF- α の産生が亢進し、これが関節組織の破壊をもたらすと考えられている。

炎症性疾患などの予防・治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、
15 医薬として十分に優れた性質を有するTNF- α 抑制剤の開発が切望されている。

発明の開示

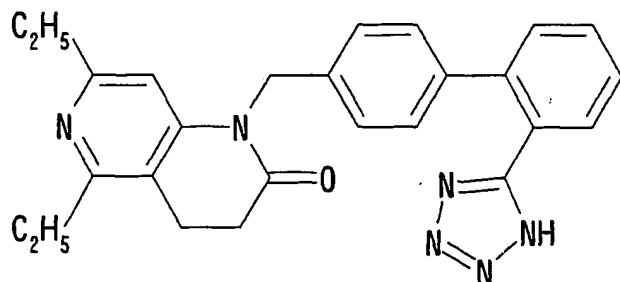
本発明者らは、上記したような事情に鑑み、TNF- α 抑制に有用な薬剤について鋭意研究した結果、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物、殊
20 に特定の構造式で表されるアンギオテンシンII（AII）拮抗作用を有する化合物が、TNF- α 抑制にきわめて有効であることを見出し、これらの知見に基づいて更に研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式



25 (式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^1 は陰イオンを形

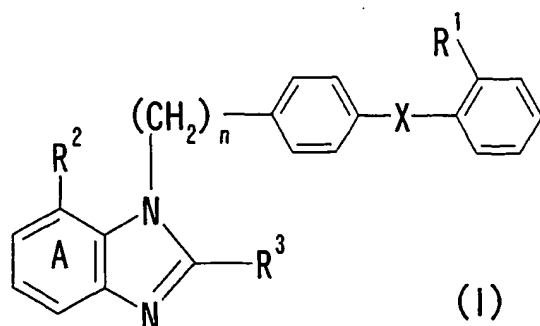
成しうる基またはそれに变じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表され、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物(アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する複素環化合物)(ただし、式



5

で表される化合物[5,7-ジメチル-1-{{2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}メチル}-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン]を除く)、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなるTNF- α 抑制剤;

- (2) 複素環化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記(1)記載の剤;
- 10 (3) 複素環化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記(1)記載の剤;
- (4) 環Bが置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である前記(1)記載の剤;
- (5) 環Bが置換されていてもよい5~6員の含窒素複素環である前記(1)記載の剤;
- 15 (6) 環Bが置換されていてもよいイミダゾール環である前記(1)記載の剤;
- (7) 複素環化合物が式(I)



- (式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有して
- 20

いてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ
 うる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して
 いてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である前記(1)記載の剤;

- (8) 複素環化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセ
 5 チル、カンデサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまた
 はタソサルタンである前記(1)記載の剤;

(9) 複素環化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-
 ーイル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸
 である前記(1)記載の剤;

- 10 (10) 複素環化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル
 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-
 4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートである前記(1)
 1記載の剤;

- (11) 複素環化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5
 15 -オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]
 メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(1)記載の剤;

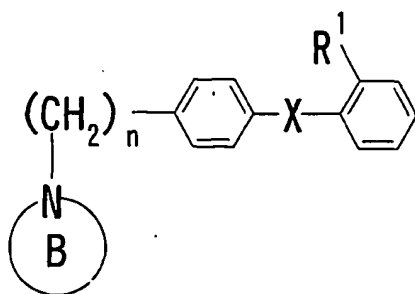
(12) TNF- α が関与する疾患(例、TNF- α の存在により発症または増
 悪する疾患など)の予防治療剤である前記(1)記載の剤;

(13) 抗炎症剤である前記(1)記載の剤;

- 20 (14) アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物、そのプロドラッグ
 またはそれらの塩のTNF- α 抑制のための使用;

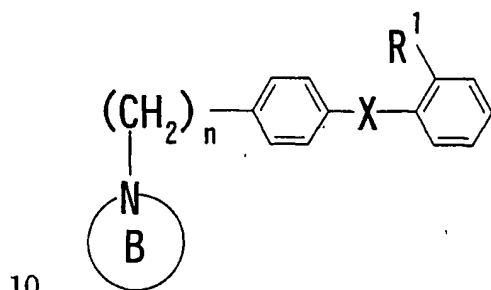
(15) アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物、そのプロドラッグ
 またはそれらの塩のTNF- α 抑制用医薬の製造のための使用;

(16) 式



(式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表され、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物 (ただし、5, 7-ジメチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-3, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オンを除く)、そのプロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるTNF- α 抑制方法;

(17) TNF- α 抑制剤の製造のための式



(式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表され、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物 (ただし、5, 7-ジメチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-3, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オンを除く)、そのプロドラッグまたはそれらの塩の使用; などに関する。

本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、TNF- α 抑制 (例、TNF- α 産生抑制、TNF- α 受容体阻害等によるTNF- α 抑制等) 等に有利に使用することができる。

本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱させる作用のことを言う。

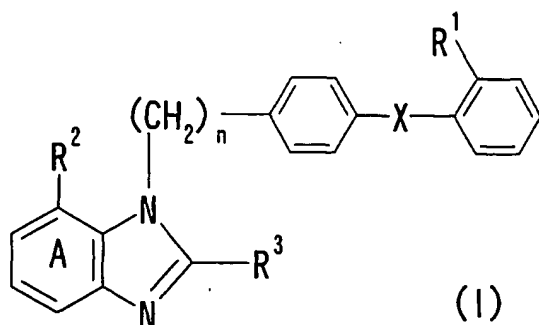
本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物としては、作用時間が長い利点がある非ペプチド性の拮抗作用を有する複素環化合物が好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル
5 基（該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。

上記式中、環Bで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」としては、置換されていてもよい含窒素芳香族複素環が好ましい。また、環Bで示される「置
10 換されていてもよい含窒素複素環」としては、置換されていてもよい5～6員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、置換されていてもよい5～6員の含窒素芳香族複素環（例、置換されていてもよいベンゼン環などの芳香環（後述の環Aの置換基として例示されるものと同様な置換基を有していてもよい）と縮合していてもよく、置換基を有していてもよいイミダゾール環など；具体的には、置換基を
15 有していてもよいイミダゾール環、置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環など）が好ましい。環Bで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、後述の環Aの置換基として例示されるものと同様な置換基などが挙げられる。

非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物としては特
20 に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等
に開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公
25 報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4,880,804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-4259

21、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミ
 ダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開
 示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411
 766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチ
 5 ン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示
 され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-4
 43568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-44581
 1、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-5
 88299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、
 10 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal
 Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうち
 の代表的な化合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作
 用を有する複素環化合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アン
 ギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性複素環化合物であれば、何れを用
 15 いてよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン
 (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan
 cilexetil (TCV-116))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサ
 ルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、オ
 ルメサルタンおよびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好ましく
 20 用いられる。

また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物としては、例えば、
 式 (I)

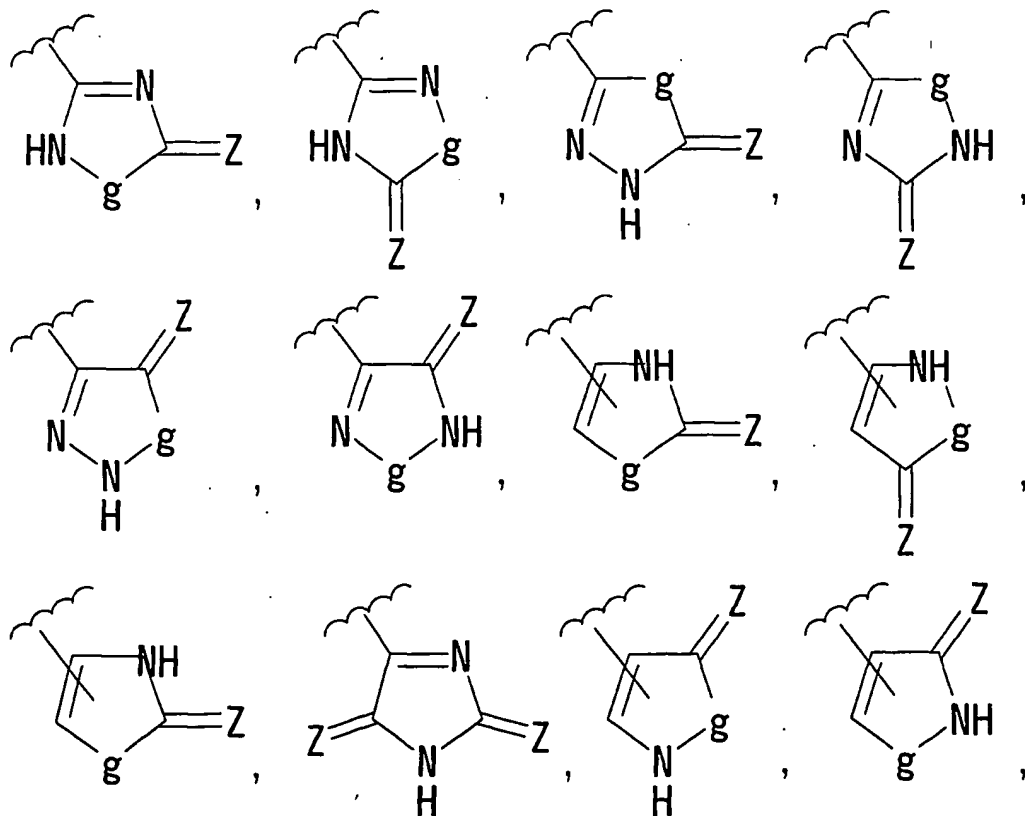


(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフ

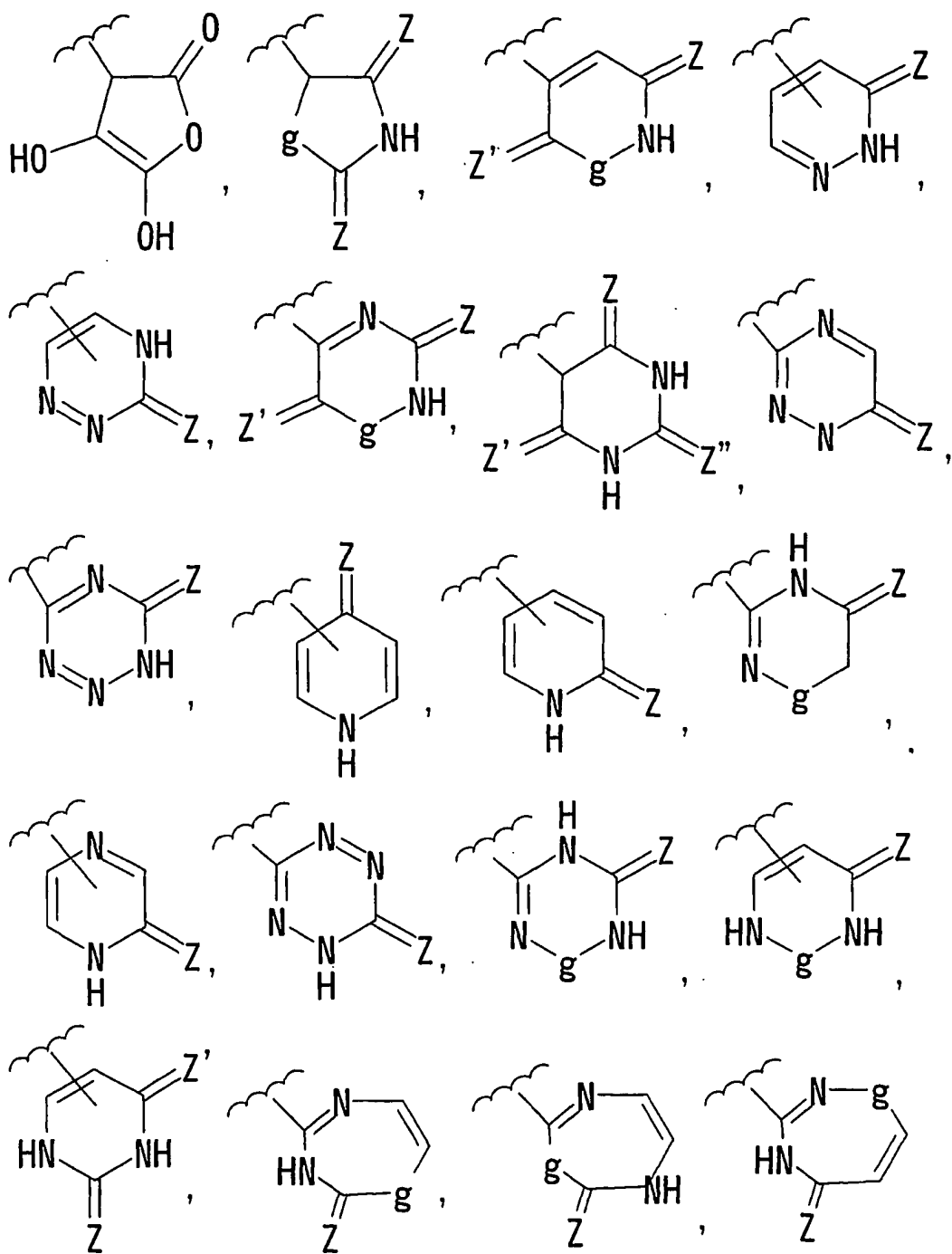
- エニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 n は 1 または 2 の整数を示し、環 A はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わらうる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して
- 5 いてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。

- 上記式中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、（1）カルボキシル基、（2）テトラ
- 10 ゾリル基、（3）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ ）、（4）リン酸基、（5）スルホン酸基、（6）N, S, O のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5～7 員（好ましくは 5～6 員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

- 上記した「N, S, O のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5～7 員（好ましくは 5～6 員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、
- 15

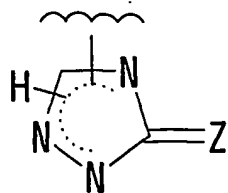


8

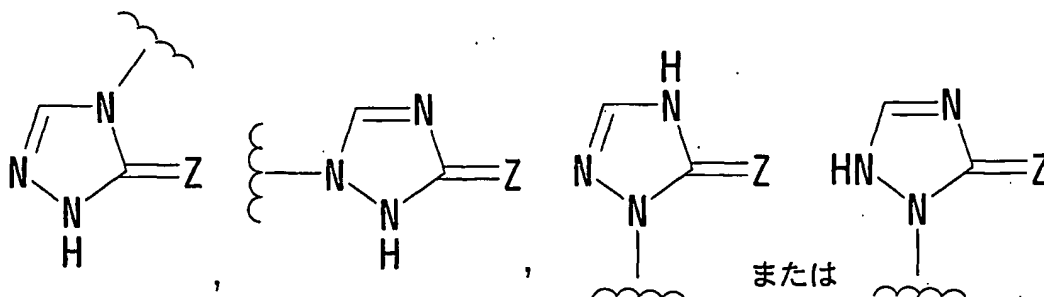


5

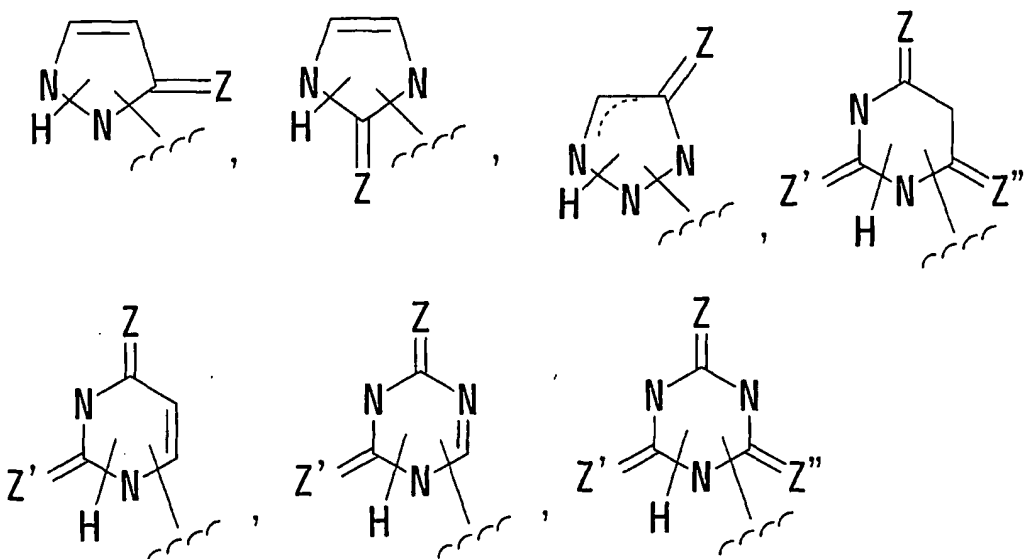
などが挙げられ、また、 R^1 で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中 g が $-NH-$ などを示す場合、上記に示すような炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合していてもよい。例えば、 R^1 が



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



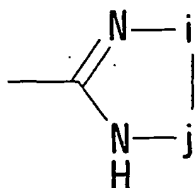
などが挙げられる。

- 上記式中、gは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$ および $>=\text{Z}''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、mは0、1または2の整数を示す。

R^1 で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}$

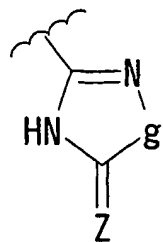
ーやーOH基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 R^1 で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 R^1 で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。

5 R^1 で表される複素環残基としては、式

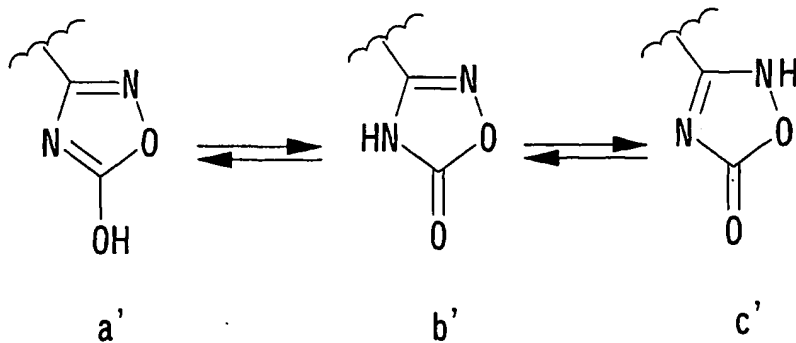


〔式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $>=O$ 、 $>=S$ または $>=S(O)$ を示し、 m は前記と同意義を示す〕で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

また、上記複素環残基（ R^1 ）は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

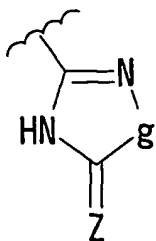


において、 $Z=O$ 、 $g=O$ の時



15

のような a' 、 b' および c' の3つの互変異性体が存在するが式



で示される複素環残基は上記の a' , b' および c' のすべてを含むものである。

R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) などで保護されていてもよい。

置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニル基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例、メチル、トリフェニルメチル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジルなど)、(2) 低級 (C_{1-4}) アルコキシ-低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例、メトキシメチル、エトキシメチルなど)、(3) 式 $-CH(R^4)-O-COR^5$ [式中、 R^4 は (a) 水素、(b) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、 R^5 は (a) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1-3 の低級アルキル基 (例、ベンジル、*p*-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチ

- ルなど)、(d) 炭素数 3-8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e) 置換されていてもよいアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数 2-8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h) 炭素数 3-8 のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数 3-8 のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数 1-3 の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数 3-8 のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k) 置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェノキ

シまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基などが挙げられる。

また、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されてい
5 てもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基 (前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級 (C_{1-4}) アルコキシ、1ないし2個の低級 (C_{1-4}) アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

10 前記式中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆるプロドラッグ) であってもよく、
また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基 ($-C(=N-OH)-NH_2$)、
15 H_2)、あるいは置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された (1) カルボキシ基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ($-NH-SO_2-CF_3$)、(4) リン酸基、
(5) スルホン酸基、(6) N, S, O のうちの1個または2個以上を含む5~
7員 (好ましくは5~6員) の単環状の置換されていてもよい複素環残基のよう
20 に、化学的な反応により、 R^1 で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆる合成中間体) であってもよい。

R^1 としては、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル (例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、
p-ニトロベンジルなど) もしくはアシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、
25 ベンゾイルなど) で保護されていてもよいカルボキシ基、テトラゾリルあるいは2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル (好ましくは、テトラゾリル) またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル (好ましくはシアノ) が好ましく、とりわけテトラゾリルが好ましく用いられる。

前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下

のスペーサーを介して結合していること（好ましくは直接結合）を示し、原子鎖
2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2
価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分
を構成する原子数が1または2である低級（ C_{1-4} ）アルキレン、 $-CO-$ 、
5 $O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、
 $CH=CH-$ などが挙げられる。

前記式中、 n は1または2（好ましくは1）の整数を示す。

前記式中、環Aは置換基 R^2 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン
環を示し、該置換基としては、例えば、（1）ハロゲン（例、F、Cl、Brなど）、
10 （2）シアノ、（3）ニトロ、（4）置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキ
ル、（5）低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、（6）置換されていてもよいアミノ基（例、
アミノ、 N -低級（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（例、メチルアミノなど）、 N 、 N -
ジ低級（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（例、ジメチルアミノなど）、 N -アリール
アミノ（例、フェニルアミノなど）、脂環式アミノ（例、モルホリノ、ピペリジ
15 ノ、ピペラジノ、 N -フェニルピペラジノなど）など）、（7）式 $-CO-D'$
〔式中、 D' は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、
低級（ C_{2-6} ）アルカノイルオキシ（例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど）、
低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、
エトキシカルボニルオキシなど）あるいは低級（ C_{3-6} ）シクロアルコキシカル
20 ボニルオキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）で置換されて
いてもよい低級（ C_{1-4} ）アルコキシを示す〕で表わされる基、または（8）置
換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル（前記した R^1 としての陰イオンを形
成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）ア
ルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくはアシル（例、低級（ C_{2-6} ）ア
25 ルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフル
オロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基等が挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1～2個同時に置換され
ていてもよいが、置換基 R^2 以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換さ
れていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル（例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲ

ンなどで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルなど), ハロゲンなどが好ましく、置換基 R^2 以外に環 A が置換基を有さないことがより好ましい。

前記式中、 R^2 としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) としては、例えば、(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタン
5 スルホン酸アミド基 ($-NH SO_2 CF_3$)、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基 (前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくは
10 アシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

R^2 としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式 $-CO-D$ [式中、D は (1) 水酸基、(2) 置換されていてもよいアミノ (例えば、アミノ、N-低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 (C_{1-4}) アルキルアミノなど) または (3) 置換されていてもよいアルコキシ {例、(i) アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、N-低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、
20 ノ、ピペリジノ、モルホリノなど), ハロゲン, 低級 (C_{1-6}) アルコキシ、低級 (C_{1-6}) アルキルチオ、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル (例、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルなど) で置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシ基、または (i i) 式 $-O-CH(R^6)-OCOR^7$ [式中、 R^6 は (a) 水素、(b) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、
25 n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、 R^7 は (a) 炭素数

- 1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（b）炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、（c）炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルキル基（例、ベンジル、*p*-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、（d）炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど）、（e）置換されていてもよいアリール基（例、フェニル、*p*-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど）、（i）炭素数3-8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基（例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つもの

など)、(j)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3
 5 の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基
 10 などを示す]で表される基など)を示す]で表される基などが挙げられる。

R²としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、-COOH及びその塩、-COOMe、-COOEt、-COOtBu、-COOPr、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキ
 15 ソ-1, 3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシ
 20 カルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、COO⁻、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに变じうる基であればいずれであってもよく、
 25 カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

上記R²としては、式-CO-D〔式中、Dは(1)水酸基又は(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルカノイルオキシ、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオ

キシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシカルボニロキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す) で表わされる基が好ましく、なかでも低級 (C_{1-4}) アルキル (好ましくは、メチルまたはエチル) でエステル化されたカルボキシルが好ましい。

前記式中、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1) アルキル基、(2) アルケニル基、(3) アルキニル基、(4) シクロアルキル基、(5) アリール基、(6) アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記 (1) のアルキル基としては、炭素数 1~8 程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。

前記 (2) のアルケニル基としては、炭素数 2~8 程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。

前記 (3) のアルキニル基としては、炭素数 2~8 程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。

前記 (4) のシクロアルキル基としては、炭素数 3~6 程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。

上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、N,N-ジ低級 (C_{1-4}) アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級 (C_{1-4}) アルコキシ基、低級 (C_{1-4}) アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

前記 (5) のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェ

ニル-低級 (C_{1-4}) アルキルなどがあげられ、前記 (6) のアリール基としては、例えばフェニルなどがあげられる。

上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン (例、F, Cl, Br など)、ニトロ、置換されていてもよいア

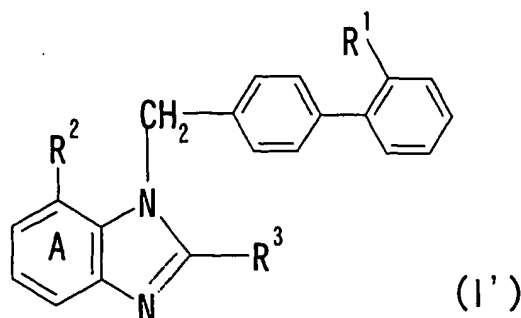
- 5 ミノ基 (例、アミノ, N-低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ, N, N-ジ低級 (C_{1-4}) アルキルアミノなど)、低級 (C_{1-4}) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなど)、低級 (C_{1-4}) アルキルチオ (例、メチルチオ, エチルチオなど)、低級 (C_{1-4}) アルキル (例、メチル、エチルなど) などを有していてもよい。

- 上記したなかでも、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、
10 置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基 (例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級 (C_{1-4}) アルコキシ基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基など) が好ましく、とりわけ、低級 (C_{1-5}) アルキル (より好ましくは、エチル) が好ましい。

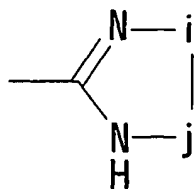
- 15 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は 0 ないし 2 の整数を示す]、 $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。

- 上記したなかでも、 R^3 としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は 0 ないし 2
20 の整数を示す] または $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ (より好ましくは、エトキシ)
25 シ) が好ましい。

式 (I) で表されるアンギオテンシン II 拮抗作用を有する複素環化合物のなかでも、式 (I')



(式中、 R^1 は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式



- (式中、 i は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、 j は $>=\text{O}$ 、 $>=\text{S}$ または $>=\text{S}(\text{O})$ を示し、 m は前記と同意義を示す)で表される基を示し、環Aは置換基 R^2 以外に置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル(例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキルなど)またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環(好ましくは、置換基 R^2 以外に置換基を有さないベンゼン環)を示し、 R^2 は式 $-\text{CO}-\text{D}$ 〔式中、Dは(1)水酸基
- 5 または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C_{2-6})アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C_{3-8})シクロアルカノイルオキシ、低級(C_{1-6})アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C_{3-8})シクロアルコキシカルボニルオキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシな
- 10 ど)、低級(C_{1-4})アルコキシまたは低級(C_{3-8})シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシを示す〕で表わされる基を示し、
- R^3 は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 〔 m は0ないし2の整数を示す〕または $-\text{NR}'$ 〔 R' は水素原子または低級(C_{1-4})アルキルを示す〕を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルコキシ基から
- 20 選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C_{1-5})アルキルまたは低級(C_{2-5})アルケニル基(好ましくは、低級(C_{1-5})アルキルまたは低級(C_{1-5})アルコキシ;より好ましくは、エトキシ)を示す。〕で表されるベンズイミダゾ

ールー7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

[Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-
5 エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-
イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan
cilexetil]、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-
テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール
-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-
10 5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]
メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-
459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、
EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合
15 成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、E
P-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物または
そのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよ
い。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合
20 物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリ
ウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、
鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、
ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノール
アミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど
25 の有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）
などとの塩が挙げられる。

アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物がアミノ基等の塩基性基を
有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ
酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、

マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

- 本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物〔以下、
- 5 A I I 拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりA I I 拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてA I I 拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてA I I 拮抗化合物に変化する化合物をいう。A I I 拮抗化合物のプロドラッグとしては、A I I 拮抗化合物のア
- 10 ミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、A I I 拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；A I I 拮抗化合物の水酸基がアシル化、
- 15 アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、A I I 拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；A I I 拮抗化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、A I I 拮抗化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエス
- 20 テル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物
- 25 は自体公知の方法によってA I I 拮抗化合物から製造することができる。

また、A I I 拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でA I I 拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、A I I 拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなど）に対して、

5 TNF- α 抑制剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、
15 メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、
20 デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 5 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソ
- 10 ルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

- 緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩な
- 15 どの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

- 20 抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、

- 25 天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；

および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

- 5 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

- 例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。
- 10 15

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

- 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。
- 20

- 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、メチルヒドロキシアセチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。
- 25

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサ

- クシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

- 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

- 15 注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物およびそれらの薬学的に許容される塩の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に成人（体重50kg）に経口投与する場合、有効成分であるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化

合物およびそれらの薬学的に許容される塩を通常1回量として約0.001~1000mg、好ましくは0.1~50mgであり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

- 本発明のTNF- α 抑制剤は、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ウ
- 5 サギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなど）に対し、TNF- α が関与する疾患の予防および治療剤として用いられる。ここで、TNF- α が関与する疾患として、TNF- α の存在により発症または増悪し、TNF- α の抑制効果を介して治療される疾患である。このような疾患としては、例えば炎症性疾患〔例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症、糖尿病性腎症；慢性
- 10 関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎などの関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；心筋炎；心筋症；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など〕、循環器系疾患（例、不整脈、狭心症、心筋梗塞、心不全、うっ血性心不全を含む慢性心不全、
- 15 アテローム性を含む動脈硬化症、高血圧症、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、虚血性脳循環障害、播種性血管内凝固症候群、レイノー病、バージャー病など）、門脈圧亢進症、肺高血圧、喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなどのアレルギー疾患、慢性閉塞性肺疾患、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎など）、クローン病、
- 20 自己免疫性溶血性貧血、乾癬、慢性を含む肝炎、肝硬変などの肝臓疾患、膵炎などの膵臓疾患、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（例、脳出血および脳梗塞等の脳血管障害およびその後遺症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、痴呆症、記憶障害、意識障害、多発性硬化症など）、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など）、更年期障害、
- 25 妊娠中毒、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、耐糖能異常、固形腫瘍、腫瘍（例、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス

感染症（例、サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症など）、経皮的冠動脈形成術後の血管肥厚または閉塞、P T C A ・ステント留置・バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、インターベンション後の血管肥厚または閉塞、移植時の血管障害および拒絶反応の抑制、透析低
5 血圧、緑内障、高眼圧症、重症筋無力症、慢性疲労症候群、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）などが挙げられる。

本発明のT N F - α 抑制剤は、単独で治療のために使用されてもよく、または
10 その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、H M G - C o A 還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase）阻害薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、他の高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、他のインシュリン感受性改善薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、抗炎症薬（NSAIDSなど）、骨疾患治療薬（骨粗鬆症治療薬など）または慢性腎不全治
15 療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、
20 胆汁酸結合樹脂〔例、コレスチラミン、コレスチポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、N B - 5 9 8 および類縁化合物等〕が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイ
クラーゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体で
25 ある。

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネترون）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、A C E 阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）など）及びC a 拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、スピロノラクトン（アルダクトン）など〕、ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）
5 など〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピンなど〕および β 受容体遮断薬

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など

糖尿病治療薬：アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、
10 イスジリン類；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシンナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）；

ネフローゼ症候群治療薬：通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、
15 プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）、チロピジン、クロビドグレル、FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる；

20 HMG-CoA還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、
（+）-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など；

25 骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤

〔例、メナテトレノン（グラケ）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンA₁、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）、インスリン様

5 成長因子-1及び2（IGF-1, -2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、(2R,4S)-(-)-N-[4-(diethoxyphosphorylmethyl)phenyl]-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等）など；

- 10 慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬（例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

さらに、本発明のTNF- α 抑制剤は血栓形成の予防および治療に適している。

- 15 その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランスは正機能を有する薬剤〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕など

20

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など

- 25 心筋保護薬：心臓ATP-K開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など

抗炎症薬：アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤〔例、インドメタシンなど〕、ステロイド剤〔例、デキサメタゾンなど〕など

抗アレルギー薬：抗ヒスタミン薬〔例、マレイン酸クロルフェニラミンなど〕、刺激療法剤〔例、ブシラミンなど〕、その他塩酸アゼラスチン、セラトロダスト、

トラニラスト、オキサトミド、強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど

抗腫瘍薬：アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬

- 5 中枢神経系作用薬：抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬

その他に抗肥満薬、抗リユーマチ薬など

さらには、生体由来の各種因子またはその遺伝子導入による治療（例、HGF、VEGF等の血管新生促進因子またはそれらの遺伝子導入による虚血性疾患治療等）など

- 10 本発明のTNF- α 抑制剤は、上記した薬物と同時にまたは時間をおいて併用することができる。

これらの薬剤を組み合わせる用いる場合、各薬物を別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々

- 15 に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）等も本発明の医薬に含まれる。

- 25 本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができる。すなわち、本

発明のアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物を単独で、あるいは医薬として許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。

医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。かかる製剤は

5 通常活性成分を賦型剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合／練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射

10 用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪

15 酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では

20 液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖（ラクトース）、セルロース糖、マンニトール（D-マンニトール）、マルチトール、デキストラン、デンプン類（例、コーンスターチ）、微結晶セルロース、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類とを混合及び／又は練合することにより製造することができる。そ

25

のような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤（例、クロスカルメロースナトリウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフェューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでいてよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い製造することができる。経口投与剤では、剤形にもよるが、通常0.01～99W%、好ましくは0.1～90W%通常0.5～50W%の本発明の活性成分化合物を配合するのがよい。

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物またはその塩を含有してなるTNF- α 抑制剤の1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、炎症性疾患の予防・治療剤として使用する場合、成人（体重約60kgとして）1日当たりの投与量は、経口剤の場合、有効成分として約0.01～1000mg、好ましくは約0.1～50mgであり、非経口剤の場合、有効成分として約0.001～100mg、好ましくは約0.01～50mg、通常約0.1～20mgである。

25 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例

本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物またはその塩を有効成分として含有するTNF- α 抑制剤は、例えば次のような処方によって製造することができる。

実施例1. カプセル剤

- | | | |
|---|--------------------|-------|
| 5 | (1) カンデサルタン シレキセチル | 30mg |
| | (2) ラクトース | 90mg |
| | (3) 微結晶セルロース | 70mg |
| | (4) ステアリン酸マグネシウム | 10mg |
| | 1カプセル | 200mg |
- 10 (1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例2. 錠剤

- | | | |
|----|--------------------|-------|
| | (1) カンデサルタン シレキセチル | 30mg |
| | (2) ラクトース | 35mg |
| 15 | (3) コーンスターチ | 150mg |
| | (3) 微結晶セルロース | 30mg |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 5mg |
| | 1錠 | 250mg |
- 20 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

実験例1

TNF- α 抑制作用

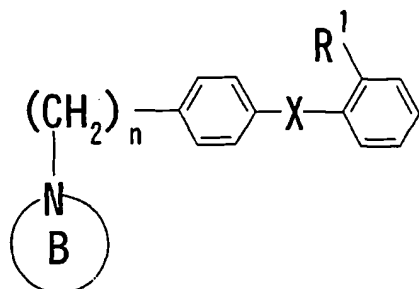
- K. Murase et al., Diabetologia 41: 257-264, 1998 に記載の方法に準じて、肥満および糖尿病病態モデル動物に被験薬を投与し、TNF- α の血中または組
- 25 織中含量の変化を測定し、本発明化合物のTNF- α 抑制作用を確認する。

産業上の利用可能性

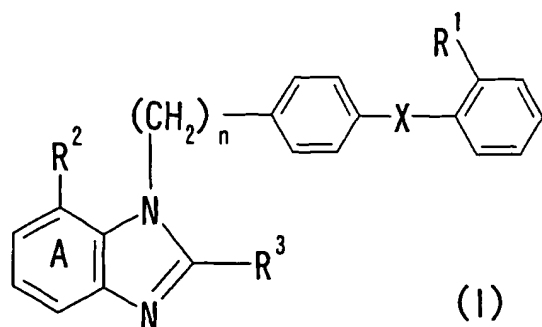
本発明のTNF- α 抑制剤は、優れたTNF- α 抑制作用を有し、炎症性疾患などの予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

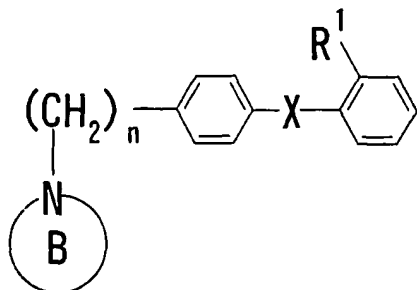
1. 式



- 5 (式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す) で表され、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物 (ただし、5, 7-ジメチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]メチル]-3, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オンを除く)、その
- 10 プロドラッグまたはそれらの塩を含有してなるTNF- α 抑制剤。
2. 複素環化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項1記載の剤。
3. 複素環化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項1記載の剤。
- 15 4. 環Bが置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である請求項1記載の剤。
5. 環Bが置換されていてもよい5～6員の含窒素複素環である請求項1記載の剤。
6. 環Bが置換されていてもよいイミダゾール環である請求項1記載の剤。
7. 複素環化合物が式(I)



- (式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である請求項1記載の剤。
- 5 8. 複素環化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項1記載の剤。
- 10 9. 複素環化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。
- 15 10. 複素環化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項1記載の剤。
11. 複素環化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。
- 20 12. TNF- α が関与する疾患の予防治療剤である請求項1記載の剤。
13. 抗炎症剤である請求項1記載の剤。
14. 式

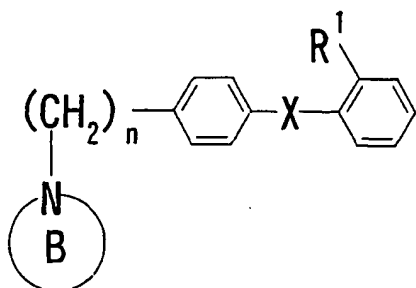


- (式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直
- 25

接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表され、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物(ただし、5,7-ジメチル-1-([2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル)-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを除く)、その

5 プロドラッグまたはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるTNF- α 抑制方法。

15. TNF- α 抑制剤の製造のための式



(式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表され、アンギオテンシンII拮抗作用を有する複素環化合物(ただし、5,7-ジメチル-1-([2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル)-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを除く)、その

10 プロドラッグまたはそれらの塩の使用。

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/4184, A61K31/4245, A61P43/00 111,
A61P29/00, C07D403/10, C07D413/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/4184, A61K31/4245, A61P43/00 111,
A61P29/00, C07D403/10, C07D413/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)
REGISTRY (STN)
JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 95/06410, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 09 March, 1995 (09.03.95), Full text & JP, 9-502187, A Full text & EP, 724387, A1 & AU, 9478335, A & US, 5824696, A	12, 13 1-11, 15
X Y	EP, 622077, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 02 November, 1994 (02.11.94), Full text & JP, 7-2667, A Full text & CA, 2121871, A & AU, 9475815, A & NO, 9404006, A & FI, 9404833, A & US, 5719173, A & BR, 1100756, A & US, 5889036, A & DE, 69425085, A & ES, 2149226, A	12 1-11, 13, 15
X Y	WO, 97/37688, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 16 October, 1997 (16.10.97), Full text	12 1-11, 13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 March, 2001 (26.03.01)

Date of mailing of the international search report
03 April, 2001 (03.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01069

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& JP, 9-323940, A Full text & AU, 9721780, A & NO, 9804123, A & CZ, 9802886, A & EP, 914158, A2 & SK, 9801278, A & NZ, 330774, A & CN, 1215338, A & BR, 9708517, A & HU, 9902746, A & US, 6107323, A & MX, 9807129, A & KR, 99087076, A	
X Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 December, 1991 (04.12.91), Full text & JP, 4-364171, A Full text & NO, 9101586, A & AU, 9175331, A & CA, 2040955, A & FI, 9101936, A & ZA, 9102983, A & CN, 1055927, A & US, 5196444, A & US, 5328919, A & US, 5401764, A & NZ, 237949, A & RU, 2052455, A & IL, 97882, A & DE, 69123784, A & ES, 2095266, A & NO, 9700195, A & US, 5703110, A & US, 5705517, A & BR, 1100710, A & FI, 9802761, A & US, 5962491, A & SG, 67903, A & US, 6004989, A & MX, 190105, A & KR, 200541, A & IE, 81396, A & CN, 1147515, A	12 1-11, 13, 15
X Y	EP, 612524, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 31 August, 1994 (31.08.94), Full text & JP, 6-305965, A Full text & CA, 2116388, A & US, 5605919, A & US, 5750551, A & DE, 69412662, A & ES, 2121103	12 1-11, 13, 15
X Y	EP, 612523, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 31 August, 1994 (31.08.94), Full text & JP, 6-305966, A Full text & CA, 2115985, A & US, 5508297, A & US, 5736561, A	12 1-11, 13, 15
Y	A. C. T. M. PEETERS, M. G. NETEA, B. J. KULLBERG, T. THIEN, J. W. M. VAN DER MEER "The effect of renin-angiotensin system inhibitors on pro- and anti-inflammatory cytokine production" Immunology (1998), vol.94, p.376-379	1-13, 15
Y	WO, 95/21609, A1 (CHIBA-GAIGY AG), 17 August, 1995 (17.08.95), Full text & JP, 9-508641, A & ZA, 9500958, A & AU, 9514237, A & NO, 9603064, A & FI, 9603083, A & EP, 743852, A1 & MX, 9603259, A & US, 5889020, A & CN, 1140409, A	1-13, 15
Y	WO, 96/36336, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG),	1-13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01069

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	21 November, 1996 (21.11.96), Full text & JP, 11-505243, A Full text & ZA, 9603569, A & AU, 9657845, A & NO, 9705221, A & EP, 830131, A1 & CZ, 973454, A & SK, 9701513, A & BR, 9608407, A & US, 5900428, A & MX, 9708557, A & KR, 99014905, A & HU, 9900227, A & IL, 118299, A & NZ, 308260, A	
PX PY	JP, 2000-159671, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 June, 2000 (13.06.00), Full text (Family: none)	12 1-11, 13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01069

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl¹ A61K31/4184, A61K31/4245, A61P43/00 111,
A61P29/00, C07D403/10, C07D413/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl¹ A61K31/4184, A61K31/4245, A61P43/00 111,
A61P29/00, C07D403/10, C07D413/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)
REGISTRY (STN)
JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 95/06410, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 9. 3月. 1995 (09. 03. 95), 全文 & JP, 9-502187, A, 全文 & EP, 724387, A1 & AU, 9478335, A & US, 5824696, A	12, 13 1-11, 15
X Y	EP, 622077, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2. 11月. 1994 (02. 11. 94), 全文 & JP, 7-2667, A, 全文 & CA, 2121871, A & AU, 9475815, A & NO, 9404006, A & FI, 9404833, A & US, 5719173, A & BR, 1100756, A & US, 5889036, A & DE, 69425085, A & ES, 2149226, A	12 1-11, 13, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 03. 01

国際調査報告の発送日

03.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区蔵が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 97/37688, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 16. 10月. 1997 (16. 10. 97), 全文 & JP, 9-323940, A, 全文 & AU, 9721780, A & NO, 9804123, A & CZ, 9802886, A & EP, 914158, A2 & SK, 9801278, A & NZ, 330774, A & CN, 1215338, A & BR, 9708517, A & HU, 9902746, A & US, 6107323, A & MX, 9807129, A & KR, 99087076, A	12 1-11, 13, 15
X Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 4. 12月. 1991 (04. 12. 91), 全文 & JP, 4-364171, A, 全文 & NO, 9101586, A & AU, 9175331, A & CA, 2040955, A & FI, 9101936, A & ZA, 9102983, A & CN, 1055927, A & US, 5196444, A & US, 5328919, A & US, 5401764, A & NZ, 237949, A & RU, 2052455, A & IL, 97882, A & DE, 69123784, A & ES, 2095266, A & NO, 9700195, A & US, 5703110, A & US, 5705517, A & BR, 1100710, A & FI, 9802761, A & US, 5962491, A & SG, 67903, A & US, 6004989, A & MX, 190105, A & KR, 200541, A & IE, 81396, A & CN, 1147515, A	12 1-11, 13, 15
X Y	EP, 612524, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 31. 8月. 1994 (31. 08. 94), 全文 & JP, 6-305965, A, 全文 & CA, 2116388, A & US, 5605919, A & US, 5750551, A & DE, 69412662, A & ES, 2121103	12 1-11, 13, 15
X Y	EP, 612523, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 31. 8月. 1994 (31. 08. 94), 全文 & JP, 6-305966, A, 全文 & CA, 2115985, A & US, 5508297, A & US, 5736561, A	12 1-11, 13, 15
Y	A. C. T. M. PEETERS, M. G. NETEA, B. J. KULLBERG, T. THIEN, J. W. M. VAN DER MEER "The effect of renin-angiotensin syst em inhibitors on pro- and anti-inflammatory cytokine product ion" Immunology (1998), vol.94, p.376-379	1-13, 15
Y	WO, 95/21609, A1 (CHIBA-GAIGY AG) 17. 8月. 1995 (17. 08. 95), 全文 & JP, 9-508641, A & ZA, 9500958, A & AU, 9514237, A & NO, 9603064, A & FI, 9603083, A & EP, 743852, A1 & MX, 9603259, A & US, 5889020, A & CN, 1140409, A	1-13, 15

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 96/36336, A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 21. 11月. 1996 (21. 11. 96), 全文 & JP, 11-505243, A, 全文 & ZA, 9603569, A & AU, 9657845, A & NO, 9705221, A & EP, 830131, A1 & CZ, 973454, A & SK, 9701513, A & BR, 9608407, A & US, 5900428, A & MX, 9708557, A & KR, 99014905, A & HU, 9900227, A & IL, 118299, A & NZ, 308260, A	1-13, 15
P X	JP, 2000-159671, A (武田薬品工業株式会社) 13. 6月. 2000	12
P Y	(13. 06. 00), 全文 (ファミリーなし)	1-11, 13, 15

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 14 は、治療による人体の処置方法に関するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.